

令和 5 年 5 月 5 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03743

研究課題名(和文)大動脈解離：細胞老化が招く組織恒常性破綻のメカニズム解明と治療戦略への応用

研究課題名(英文) Dysregulation of tissue homeostasis by cellular senescence in pathogenesis of aortic dissection

研究代表者

青木 浩樹 (Aoki, Hiroki)

久留米大学・付置研究所・教授

研究者番号：60322244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：大動脈解離は原因不明の致死性疾患である。本研究ではマウス解離モデルにおいて種々の細胞の増殖と老化が起こることを見出した。ラパマイシンで増殖応答を阻害すると細胞老化も抑制され解離が阻止された。老化細胞除去薬ABT-263をマウスに投与すると老化細胞の出現が抑制され、解離の発症・進展も抑制された。解離刺激後の大動脈壁では解離発症前にIL-6が発現し平滑筋細胞の形質が収縮型から分泌型に変化しており、ABT-263はこれらを抑制した。解離刺激はラパマイシン依存性増殖応答と細胞老化を引き起こし破壊性炎症応答と平滑筋細胞の分泌型形質獲得を介して解離の発症・進展を促進することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈解離は前触れのない強烈な痛みとともに発症し、急速に重症化して突然死を引き起こす原因不明の病気である。現時点では病気の成り立ちは不明で発症は予想できず、発症後は緊急手術以外に積極的な治療はない。マウスの大動脈解離モデルで検討したところ、解離の発症に先立って大動脈壁の細胞に異常増殖と老化が起こることがわかった。薬で老化した細胞を取り除くと大動脈解離の発症や重症化を抑制できることがわかった。この研究をもとに解離の発症予測や治療ができるようになるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Aortic dissection (AD) is a fatal disease of unknown cause. In this study, we found that proliferation and senescence of various cell types occurred in a mouse AD model. Inhibiting the proliferative response with rapamycin also inhibited cell senescence and prevented AD. Administration of the senolytic reagent ABT-263 to mice inhibited the appearance of senescent cells and the onset and progression of AD. In the aortic wall after AD-inducing stimulation, IL-6 was expressed before the onset of AD, and the phenotype of smooth muscle cells changed from contractile to secretory, which was suppressed by ABT-263. We conclude that AD is caused by rapamycin-dependent proliferative responses and cellular senescence through destructive inflammatory responses and transformation of smooth muscle cells.

研究分野：分子循環器学

キーワード：大動脈解離 細胞老化 増殖応答 炎症応答 平滑筋細胞

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大動脈解離は前兆なく強い痛みとともに突然発症する致命的な疾患である。中高年男性に好発し突然死を来すため社会的影響も大きい。大動脈解離は血行動態・神経液性ストレスによる大動脈壁の急速な破壊と考えられているが、その分子病態は不明で発症を予測することはできない。上行大動脈に解離がおよぶ場合は致死率が高く緊急人工血管置換術の適応となる。安静と降圧以外の内科的治療法はない。致死率が高い急性期を乗り切った後も大動脈壁の破壊進行による合併症が長期予後を増悪させるが、積極的な治療法はない。

解離の病態研究では、炎症細胞が産生する炎症性サイトカインや細胞外マトリックス分解酵素による組織破壊の重要性が指摘されている。しかし炎症惹起のメカニズムには不明な点が多い。また、破断部位を除いて強い炎症像を欠くヒト解離の病理像は、破壊性炎症を主体とする理解では十分な説明が困難である。

申請者は、マウスモデルおよびヒト組織を用いて解離発症機構の解明を進めてきた。血行動態・液性因子によるストレスは大動脈平滑筋細胞の増殖に続いて大動脈壁に微小傷害（解離前駆病変）を引き起こす。野生型マウスではさらなる平滑筋細胞増殖とともに軽度の炎症が起こり前駆病変が線維性に修復されるが、解離易発症マウスでは平滑筋細胞増殖の停止とともに破壊性炎症とアポトーシスが亢進し、前駆病変が解離へ進展する。解離易発症マウスにおける平滑筋増殖停止は DNA 損傷応答因子 Rad51 や細胞老化因子 Arf の発現伴っていた。

申請者が得た知見は、大動脈ストレスが破壊性炎症と修復応答の双方を引き起こし、そのバランスが崩れると解離発症を来すことを示す。分子解析の結果は DNA 損傷が平滑筋細胞の老化やアポトーシスを引き起こすことを示唆する。動脈組織修復には平滑筋増殖が必須であること、また老化細胞は本来の機能を失い老化関連分泌（炎症性サイトカインや細胞外マトリックス分解酵素の分泌）を示すことから、申請者は平滑筋の細胞老化関連応答が破壊性炎症と修復のバランスを破壊方向に傾け、解離を発症させるとの仮説を立てるに至った。

本研究の核心的な問いは、解離病態における破壊性炎症と修復応答のバランス制御機構の解明である。解離研究の世界的な動向では炎症細胞に焦点が当てられているが、平滑筋細胞側の病態は未だ解明されていない。根本的な病態を解明し臨床課題を解決するためには、平滑筋細胞の不全応答メカニズムを解明しなければならない。本研究では、平滑筋細胞老化が修復応答の抑制と炎症亢進を引き起こし、組織恒常性の破綻により解離を発症させるとの仮説を検証することで、この核心的問いに答える。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、破壊性炎症と修復応答のインバランスという解離の病態概念の確立である。臨床的には、解離による大動脈壁脆弱化は急性期に人工血管の縫合を困難にし、慢性期に大動脈関連合併症を引き起こす要因である。本研究は修復不全機構を明らかにすることで、大動脈壁安定化療法への道を拓く。解離病態において平滑筋細胞老化フェノタイプをモニタする方法の開発を通じて、大動脈組織修復力の指標が得られる。修復力指標と炎症指標を組み合わせることで、解離慢性期の瘤化や末梢虚血など大動脈壁脆弱化による合併症の予後予測が可能になると期待される。また、マルファン症候群、ロイス・ディーツ症候群や大動脈二尖弁では大動

脈病変の発症リスクが治療方針を左右しうる。本研究の発展により、大動脈病変のリスク層別化が可能になると期待される。

### 3. 研究の方法

細胞老化関連応答による修復と破壊性炎症の制御機構を明らかにするために、マウス解離モデルによる検討、薬物介入の可能性探求、ヒト病態における検討を相互に関連させつつ実施する。

#### 計画1) 解離病態における細胞老化関連応答の役割

マウス大動脈解離モデル：申請者は、コラーゲン架橋阻害薬 BAPN とアンジオテンシン II を同時投与することで発症・進行の定量的予測が可能なモデルを開発した。このモデルにおいて、平滑筋細胞老化機構およびその制御メカニズムに介入し、解離の発症率、重症度、死亡率、細胞老化関連応答への影響を明らかにする。申請者がこれまでに得た解離関連遺伝子の発現制御ネットワークにおいて、細胞老化経路の影響を明らかにすることで、解離病態の全貌と細胞老化経路の位置づけを明らかにする。

#### 計画2) 解離病態における細胞老化関連応答の制御

主な細胞老化誘導メカニズムとして、過度な増殖刺激、酸化ストレス、テロメア短縮を含む DNA 傷害が挙げられる。これらの現象と解離との空間的、時間的関連を明らかにする。増殖刺激および酸化ストレスについて治療標的としての可能性を探索する。これまでの研究で解離における細胞増殖はラパマイシン感受性 mTOR 経路によることを申請者は突き止めた。細胞増殖と細胞老化の関連を検討するためにラパマイシンが解離病態および細胞老化におよぼす効果を検証する。

### 4. 研究成果

コラーゲン架橋酵素阻害薬 アミノプロピオニトリル(BAPN)とアンジオテンシン II を浸透圧ポンプにより同時投与して惹起されるマウス大動脈解離モデルを開発し、発症・進展の時間経過を詳細に分析した。このモデルでは、解離刺激後 3 日目以降に解離の発症が始まり、7 日目には半数、14 日目にはほぼ全てのマウスで大動脈解離を発症することを明らかにした。

マウス解離モデルにおいて細胞老化関連 ガラクトシダーゼ (SA- gal) 活性染色および Ink4a/Arf 発現を検討した。SA- gal 活性は正常大動脈では検出されなかったが、解離刺激後、発症前の 1 日目には SA- gal 陽性の老化細胞が大動脈壁の内膜、中膜、外膜に出現していた。その後も老化細胞は 14 日間の観察期間を通じて観察された。同様に Ink4a/Arf の mRNA 発現は正常では検出されなかったが、解離刺激後の大動脈で検出された。Ink4a/Arf 遺伝子のタンパクレベルの産物を免疫染色で検討したところ、解離部位および近傍の中膜で Arf が発現していた。ウェスタンブロットングで検討したところ、解離刺激前には Arf 発現は認められなかったが、刺激の 3 日目から Arf 発現が認められ解離発症後の 14 日目では強い発現が認められた。

細胞増殖刺激経路を検討するために、EGF 受容体阻害薬ゲフィチニブと mTOR 阻害薬ラパマイシンをマウス解離モデルに投与した。サイクリン D3 と Ki67 の発現で細胞増殖応答を観察した。

正常大動脈ではサイクリン D3、Ki67 は検出されなかったが、解離刺激後に検出されるようになった。ゲフィチニブとラパマイシンはいずれも解離刺激によるサイクリン D3 発現を抑制し、その抑制効果はラパマイシンの方がゲフィチニブより強かった。ラパマイシンは解離刺激による Ki67 発現をほぼ完全に抑制したが、ゲフィチニブによる抑制は明らかではなかった。ラパマイシン投与は増殖応答抑制とともに老化細胞の出現も抑制し、解離の発症をほぼ完全に阻止したが、ゲフィチニブは解離発症を抑制しなかった。

老化細胞が解離病態において果たす役割を明らかにするために、老化細胞除去薬 ABT-263 をマウスに経口投与した。ABT-263 投与は老化細胞の出現と細胞老化マーカーの発現を抑制し、解離の発症・進展も抑制した。解離刺激後の大動脈壁では解離発症前に IL-6 が発現し平滑筋細胞の形質が収縮型から分泌型に変化していた。ABT-263 の投与により IL-6 の発現や平滑筋細胞の分泌型形質獲得が抑制されていた。網羅的遺伝子発現解析から、解離刺激が炎症応答、T 細胞および B 細胞の分化・活性化関連応答を惹起し、ABT-263 はこれらの応答を抑制することが示された。また、解離 刺激は脂質代謝関連遺伝子発現を抑制し、ABT-263 がその抑制を解除することが示された。培養細胞実験では老化誘導刺激によりマクロファージの M1 分化マーカーの出現が認められ、M1 マーカー誘導は ABT-263 投与で抑制された。

以上のことから、解離刺激はラパマイシン依存性増殖応答を介して細胞老化を引き起こすこと、老化細胞は破壊性炎症応答と平滑筋細胞の分泌型形質獲得を引き起こし、解離の発症・進展を促進することが示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nishida Norifumi, Aoki Hiroki, Ohno-Urabe Satoko, Nishihara Michihide, Furusho Aya, Hirakata Saki, Hayashi Makiko, Ito Sohei, Yamada Hiroshi, Hirata Yuichiro, Yasukawa Hideo, Imaizumi Tsutomu, Tanaka Hiroyuki, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 40
2. 論文標題 High Salt Intake Worsens Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 189 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.313336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kanamoto Ryo, Aoki Hiroki, Furusho Aya, Otsuka Hiroyuki, Shintani Yusuke, Tobinaga Satoru, Hiromatsu Shinichi, Fukumoto Yoshihiro, Tanaka Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 The Role of Syk in Inflammatory Response of Human Abdominal Aortic Aneurysm Tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Diseases	6. 最初と最後の頁 151 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3400/avd.oa.20-00009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ito Sohei, Hashimoto Yohei, Majima Ryohei, Nakao Eichi, Aoki Hiroki, Nishihara Michihide, Ohno-Urabe Satoko, Furusho Aya, Hirakata Saki, Nishida Norifumi, Hayashi Makiko, Kuwahara Koichiro, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 MRTF-A promotes angiotensin II-induced inflammatory response and aortic dissection in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hirakata Saki, Aoki Hiroki, Ohno-Urabe Satoko, Nishihara Michihide, Furusho Aya, Nishida Norifumi, Ito Sohei, Hayashi Makiko, Yasukawa Hideo, Imaizumi Tsutomu, Hiromatsu Shinichi, Tanaka Hiroyuki, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Genetic Deletion of Socs3 in Smooth Muscle Cells Ameliorates Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 126 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.10.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi-Hori Makiko, Aoki Hiroki, Matsukuma Miho, Majima Ryohei, Hashimoto Yohei, Ito Sohei, Hirakata Saki, Nishida Norifumi, Furusho Aya, Ohno-Urabe Satoko, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Therapeutic Effect of Rapamycin on Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3341 ~ 3341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21093341	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoki Hiroki, Majima Ryohei, Hashimoto Yohei, Hirakata Saki, Ohno-Urabe Satoko	4. 巻 77
2. 論文標題 Ying and Yang of Stat3 in pathogenesis of aortic dissection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 471 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.10.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirakata Saki, Aoki Hiroki, Ohno-Urabe Satoko, Nishihara Michihide, Furusho Aya, Nishida Norifumi, Ito Sohei, Hayashi Makiko, Yasukawa Hideo, Imaizumi Tsutomu, Hiromatsu Sinichi, Tanaka Hiroyuki, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Genetic Deletion of Socs3 in Smooth Muscle Cells Ameliorates Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 126 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2019.10.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Sohei, Hashimoto Yohei, Majima Ryohei, Nakao Eichi, Aoki Hiroki, Nishihara Michihide, Ohno-Urabe Satoko, Furusho Aya, Hirakata Saki, Nishida Norifumi, Hayashi Makiko, Kuwahara Koichiro, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 MRTF-A promotes angiotensin II-induced inflammatory response and aortic dissection in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0229888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishida Norifumi, Aoki Hiroki, Ohno-Urabe Satoko, Nishihara Michihide, Furusho Aya, Hirakata Saki, Hayashi Makiko, Ito Sohei, Yamada Hiroshi, Hirata Yuichiro, Yasukawa Hideo, Imaizumi Tsutomu, Tanaka Hiroyuki, Fukumoto Yoshihiro	4. 巻 40
2. 論文標題 High Salt Intake Worsens Aortic Dissection in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 189 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.119.313336	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 Nakao E, Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Shibata R, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakao E, Aoki H, Majima R, Hashimoto Y, Shibata R, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shibata R, Aoki H, Nakao E, Majima R, Hashimoto Y, Hayashi M, Ohno-Urabe S, Furusho A, Norifumi N, Hirakata S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Diverse Role of Spleen Tyrosin Kinase (Syk) In Pathomechanism of Aortic Dissection
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi M, Ito S, Ohno-Urabe S, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of Fak in murine model of aortic dissection
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木浩樹
2. 発表標題 大動脈壁の防御・破壊・修復機構
3. 学会等名 第50回日本血管外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木浩樹
2. 発表標題 大動脈解離の分子病態：増殖応答から炎症応答まで
3. 学会等名 第63回日本脈管学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中尾英智、青木浩樹、眞島涼平、橋本洋平、柴田怜、林真貴子、大野-浦部聡子、古荘文、西田憲文、平方佐季、福本義弘
2. 発表標題 大動脈解離病態における細胞老化の関与
3. 学会等名 第133回日本循環器学会九州地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 青木浩樹
2. 発表標題 大動脈解離の病態 - 細胞増殖と老化応答 -
3. 学会等名 第3回シロリムス新作用研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 E. Nakao, H. Aoki, R. Majima, Y. Hashimoto, R. Shibata, M. Hayashi, S. Ohno-Urabe, A. Furusho, N. Nishida, S. Hirakata and Y. Fukumoto
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2021(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R. Majima, H. Aoki, R. Shibata, E. Nakao, Y. Hashimoto, M. Hayashi, S. Ito, S. Ohno-Urabe, and Y. Fukumoto
2. 発表標題 Involvement of FAK in aortic dissection: potential role in aortic interstitial cells
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2021(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 E. Nakao, H. Aoki, R. Majima, Y. Hashimoto, R. Shibata, M. Hayashi, S. Ohno-Urabe, A. Furusho, N. Nishida, S. Hirakata and Y. Fukumoto
2. 発表標題 The Role of Cellular Senescence in Aortic Dissection
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2021(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Aoki
2. 発表標題 The Molecular Network of Aortic Dissection
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 E. Nakao, H. Aoki, R. Majima, Y. Hashimoto, R. Shibata, M. Hayashi, S. Ohno-Urabe, A. Furusho, N. Nishida, S. Hirakata and Y. Fukumoto
2. 発表標題 The role of cellular senescence in aortic dissection
3. 学会等名 The 5th JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾英智、青木浩樹、眞島涼平、橋本洋平、柴田怜、林真貴子、大野-浦部聡子、古荘文、西田憲文、平方佐季、福本義弘
2. 発表標題 大動脈解離病態における細胞老化の関与
3. 学会等名 第130回 日本循環器学会九州地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi M, Ito S, Ohno-Urabe S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Focal adhesion kinase promotes tissue destruction in aortic dissection in mice
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences Scientific Sessions 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishida N, Furusho A, Aoki H, Hirakata S, Ito S, Hayashi M, Hashimoto Y, Majima R, Fukumoto Y
2. 発表標題 The role of B cells and IgG in aortic dissection
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hashimoto Y, Aoki H, Majima R, Hayashi M, Nishida N, Ito S, Furusho A, Hirakata S, Ohno-Urabe S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Syk activation is a defense mechanism of aortic wall against aortic dissection
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishida N, Aoki H, Ohno-Urabe S, Nishihara M, Furusho A, Hirakata S, Hayashi M, Ito S, Yasukawa H, Fukumoto Y
2. 発表標題 Regulation of Extracellular Matrix Metabolism in Aortic Dissection
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishida N, Aoki H, Ohno-Urabe S, Nishihara M, Furusho A, Hirakata S, Hayashi M, Ito S, Yasukawa H, Fukumoto Y
2. 発表標題 High salt and IL-17A cooperatively worsens aortic dissection in mice
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Majima R, Aoki H, Hashimoto Y, Hayashi M, Ito S, Ohno-Urabe S, Fukumoto Y
2. 発表標題 FAK, a mechanosensitive kinase, promotes aortic dissection in mice
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hashimoto Y, Aoki H, Majima R, Hayashi M, Nishida N, Ito S, Furusho A, Hirakata S, Ohno-Urabe S, Fukumoto Y
2. 発表標題 Syk activation is a defense mechanism of aortic wall against aortic dissection
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y Hashimoto, H Aoki, R Majima, M Hayashi, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata and Y Fukumoto
2. 発表標題 Syk activation is a defense mechanism in murine model of aortic dissection
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R Majima, H Aoki, Y Hashimoto, M Hayashi, S Ohno-Urabe, A Furusho, N Nishida, S Hirakata and Y Fukumoto
2. 発表標題 Activation of focal adhesion kinase is involved in pathogenesis of aortic dissection in mice
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R Kanamoto, H Aok, A Furusho, H Otsuka, Y Shintani, S Tobinaga, S Hiromatsu, Y Fukumoto, H Tanaka
2. 発表標題 The role of Spleen tyrosine kinase in human abdominal aortic aneurysm pathogenesis
3. 学会等名 European Society for Cardiology Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S Ohno-Urabe, M Kase, H Aoki, M Nishihara, A Furusho, S Hirakata, N Nishida, S Ito, M Hayashi, Y Fukumoto
2. 発表標題 Macrophage Overactivation Promotes Aortic Dissection Associated with Medial Expression of Arf and Impaired Proliferation of Smooth Muscle Cells in Mice
3. 学会等名 Vascular Discovery: From Genes to Medicine Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木浩樹
2. 発表標題 大動脈解離の分子病態解明を目指して
3. 学会等名 第60回日本脈管学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木浩樹
2. 発表標題 大動脈疾患における炎症応答の多面性
3. 学会等名 第47回日本血管外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木浩樹
2. 発表標題 大動脈解離におけるストレス応答メカニズムと炎症
3. 学会等名 第19回日本NO学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本洋平
2. 発表標題 Syk は大動脈解離抑制因子である
3. 学会等名 第19回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 眞島涼平
2. 発表標題 大動脈解離の病因における FAK の関与
3. 学会等名 第19回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 西田憲史, 中尾英智, 橋本洋平, 眞島涼平, 伊東壮平, 青木浩樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エル・アイ・シー	5. 総ページ数 594
3. 書名 モデル動物の作製と利用 - 循環器疾患2021	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	田中 啓之  (Tanaka Hiroyuki)  (70197466)	久留米大学・医学部・教授    (37104)	削除：2019年12月18日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関